

Avances en la monitorización y diagnóstico de la diabetes neonatal

Jaioberrien diabetesaren monitorizazioan eta diagnostikoan egindako aurrerapenak

I. Urriza Ripa¹, M. Ilincheta Andueza¹,
M. Malumbres Chacón¹, M. Chueca Guindulain²

¹Unidad de Neonatología, ²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra.

LABURPENA

Jaioberrien diabetes mellitusa (JDM) 1/100.000 jaioberri inguruko intzidentzia duen gaixotasuna da. Diabetes mota monogeniko bat da, bizitzako lehen sei hilabeteetan maizago debutatzen duena. Gaur egun, 20 kausa genetiko baino gehiago daude, eta aldagarritasun fenotipikoa eta farmako desberdinen tratamenduarekiko erantzuna baldintzatzen dute.

30 asteko jaioberri goiztiar baten kasua aurkezten dugu. Haur honek hipergluzemia iraunkorra du bizitzako lehen 12 orduetatik aurrera, eta intsulina perfusioa hasi beharra du bizitzako 24 orduetan (gehieneko dosia: 0.04 UI/kg/h, eta unean uneko igoera 0.1 UI/kg/h-ra, sepsi nosokomialaren eraginaz). Beste baldintza hipergluzemiatzaile batzuk ezabatzen dira. Egindako gluzemia determinazio ugarien mina eta estres errepikatua murrizteko asmoz, haurrak 12 egun dituen larruazalpeko sentsorea jartzen da glukosa plasmatikoa neurtzeko. Egindako gluzemiekin korrelazio ona du eta ziztaden kopurua nabarmenki murriztu daiteke. Endokrinologiako eguneko ospitalean jarraipena egiten da, eta intsulina 53-garren egunean kendu daiteke. IA2, GAD eta ICA anti-antigorputzak negatiboak dira. Azterketa genetikoak heterozigosian erakusten du aldaera patogeniko bat (KCNJ11 genearen lehendabiziko exonean). Gene horretako mutazioak jaioberrien diabetesaren kausa arruntak izan ohi dira, iraunkorrak zein iragankorrak.

Gako hitzak: Jaioberrien diabetesa; Hipergluzemia; Intsulina.

RESUMEN

La diabetes mellitus neonatal (DMN) es una enfermedad con una incidencia estimada alrededor de 1/100.000 recién nacidos. Es una forma monogénica de diabetes que suele debutar con frecuencia en los primeros seis meses de vida. En la actualidad, existen más de 20 alteraciones genéticas que van a condicionar la variabilidad fenotípica y la respuesta al tratamiento farmacológico.

Presentamos el caso de un recién nacido pretérmino de 30 semanas de edad gestacional,

hijo de madre con diabetes gestacional, que presenta hiperglucemia persistente desde las primeras 12 horas de vida. Precisa inicio de perfusión continua de insulina a las 24 horas de vida (dosis máxima 0,1 UI/kg/h, en contexto de sepsis nosocomial). Se descartan otras condiciones hiperglucemiantes. Con el objetivo de reducir el dolor y el estrés asociados a las determinaciones repetidas de glucemia capilar, se coloca sensor subcutáneo para monitorización continua de la glucosa plasmática a las dos semanas de vida. Este presenta buena correlación con glucemias capilares, permitiendo reducir el número estas de forma significativa. Se realiza seguimiento en hospital de día de endocrinología, permitiendo retirada de insulina a los 53 días de vida.

El estudio genético de DMN muestra una variante en heterocigosis, probablemente patogénica (en exón 1 del gen KCNJ11). Mutaciones en este gen son causa común de diabetes neonatal, tanto permanente como transitoria.

Palabras clave: Diabetes neonatal; Hiperglucemia; Intsulina.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus neonatal (DMN) tiene una incidencia estimada de 1/90.000-160.000 en función de las series, lo que supone entre 1 y 4% de todas las formas de diabetes^(1,3). Es una enfermedad monogénica que suele debutar antes de los seis meses de vida, aunque puede presentarse hasta los doce meses de vida^(1,2).

En los últimos años, los avances significativos tanto en la monitorización de la enfermedad como en el diagnóstico por técnicas de genética molecular, han permitido una mejoría en el tratamiento integral de la DMN.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido pretérmino de 30 semanas de edad gestacional, 1^{er} gemelo de gestación bicorial-biamniótica. Nacimiento por cesárea urgente por sospecha de desprendimiento de placenta del primer gemelo. Recibe maduración pulmonar parcial (administrada 1 dosis de

betametasona a la madre), y neuroprotección con sulfato de magnesio. Como antecedentes perinatales, destaca madre con diabetes gestacional que no precisa insulinoterapia (buen control glucémico con dieta). No presenta factores de riesgo de infección salvo prematuridad y frotis vaginorrectal para estreptococo de grupo B desconocido. Reanimación con CPAP en sala de partos. Presenta un muy bajo peso al nacimiento, pero adecuado a la edad gestacional (1.495 g, percentil 68), y talla (43 cm, percentil 90) y perímetro cefálico (28 cm, percentil 87) adecuados a la edad gestacional.

Además de ventilación mecánica no invasiva, precisa administración de surfactante mediante técnica no invasiva (MIST) a las 3 horas de vida, con adecuada evolución respiratoria posterior. Desde las primeras 12 horas de vida presenta hiperglucemias persistentes (cifra máxima glucemia: 250 mg/dl) precisando, a las 24 horas de vida, inicio de insulina de acción rápida en perfusión continua para adecuado control de estas. De forma simultánea al manejo terapéutico, se inicia estudio básico de hiperglucemia. El paciente no presenta glucosuria, la cetonemia es negativa y la gasometría es normal. A nivel analítico se determina HbA1c (2,6%) y péptido C (28 pmol/L). Se solicita ecografía abdominal en la que no se objetivan alteraciones significativas. Se descartan otras condiciones hiperglucemiantes como sepsis, iatrogenia, estrés o hipoxia. Para el manejo inicial de las hiperglucemias precisa aumento de la perfusión continua de insulina hasta 0,04 UI/kg/h; durante las semanas siguientes, y en contexto de sepsis nosocomial, se alcanza dosis máxima de esta (0,1 UI/kg/h). A pesar del control de la sepsis y estabilidad clínica, no tolera la retirada de insulina, precisando dosis bajas (0,01 UI/kg/h) para mantenimiento de glucemias en rango objetivo de 100-150 mg/dl. Ante la sospecha clínica de DMN, se extrae muestra sanguínea para estudio genético de esta entidad.

El paciente precisa múltiples punciones capilares diarias para determinación de glucemia y ajuste de insulina en función de esta. Por ello, y tras valoración conjunta con endocrinología pediátrica, a los 12 días de vida se coloca sensor subcutáneo para monitorización

continua de la glucosa plasmática. Esta presenta buena correlación con la glucemia capilar, permitiendo una reducción drástica del número de punciones diarias, mejorando el estrés y dolor del recién nacido pretérmino. Durante la primera semana de funcionamiento del sensor, se realiza una medición de glucemia capilar cada 12 horas para calibración del sensor. Si el paciente precisa modificar el ritmo de perfusión de la insulina, también se realiza medición de glucemia capilar (además de la monitorización continua de glucemia plasmática). Posteriormente, se realiza una única medición de glucemia capilar diaria (para calibración del sensor). El paciente no presenta hipoglucemias significativas.

A los 46 días de vida se decide suspender perfusión continua de insulina e iniciar pauta de insulina subcutánea (0,5 UI/día, insulina de acción prolongada), manteniendo muy buen control glucémico. El paciente es valorado de forma continuada en el hospital de día de endocrinología, mejorando progresivamente el control glucémico. Todo ello permite la retirada de insulina a los 53 días de vida. Posteriormente se mantiene estable, con cifras de glucemia en rango de normalidad.

El estudio genético de DMN muestra una variante en heterocigosis, probablemente patogénica, en el exón 1 del gen *KCNJ11*. Las mutaciones de este gen son causa común de diabetes mellitus neonatal, tanto permanente como transitoria. La alteración de este paciente no ha sido descrita previamente en la literatura, y no se encuentra publicada en las bases de datos poblacionales como gnomAD.

Se completa estudio genético familiar. La madre presenta la misma mutación genética descrita en el paciente (exon 1:p.Ser225Arg). Los estudios realizados al padre y la hermana del paciente son normales.

DISCUSIÓN

La DMN es una enfermedad poco frecuente que puede asociar una morbilidad significativa para el paciente. La edad media del diagnóstico son las 6 semanas de edad. Puede debutar como retraso en el crecimiento intrauterino,

poliuria, glucosuria, deshidratación, fallo de medro y cetoacidosis diabética en los primeros meses de vida.

Ante un recién nacido con cifras de hiperglucemia mantenidas, se deben descartar otras situaciones clínicas (sepsis, prematuridad, estrés, causas iatrogénicas/farmacológicas, etc.) que, con mayor frecuencia, incrementan los niveles de hormonas contrarreguladoras⁽¹⁾.

El estudio diagnóstico incluye la determinación de cuerpos cetónicos en sangre (cetonemia) y en orina (cetonuria), péptido C y hormonas contrarreguladoras (GH, cortisol). Se realizará una gasometría venosa, así como despistaje de infección con reactantes de fase aguda. La ecografía abdominal será el estudio básico de imagen para visualización del páncreas^(1,4).

La diabetes neonatal forma parte del grupo de diabetes monogénicas (uno o más defectos en un solo gen) junto con la diabetes tipo MODY. Estas resultan de la mutación de genes para factores de transcripción y otras proteínas que regulan la función o desarrollo del páncreas endocrino.

De manera clásica, se han descrito dos tipos de presentación de esta enfermedad, la DMN transitoria (DMNT) o permanente (DMNP). La primera de ellas, se corresponde con el 50-60% de los casos de DMN, tiende a resolverse en las primeras 12 semanas de vida y asocia una mayor predisposición a padecer diabetes en la juventud o en la edad adulta temprana⁽⁵⁾.

En la DMNP, los pacientes nunca entran en remisión, siendo dependientes de tratamiento de forma crónica. No se han descrito características clínicas de la DMN que permitan predecir el curso de esta. Además de por su evolución temporal, las dos formas arriba descritas tienen base genética diferente⁽⁵⁾.

Para entender la importancia del estudio genético en esta patología, debemos entender las bases fisiopatológicas. Las células β del páncreas son las encargadas de sintetizar y segregar insulina. Para la producción de insulina, primero se forma una molécula precursora conocida como proinsulina. Las células beta procesan la proinsulina y la convierten en insulina por la sustracción enzimática del péptido C. Los canales de potasio sensibles a

ATP, que se localizan en la membrana de estas células, están compuestos por unas subunidades denominadas Kir6.2 formadoras de poros, codificadas por el gen *KCNJ11*. Cuatro subunidades Kir6.2 forman un poro tetramérico que abre y cierra el canal de potasio. A su vez, estas subunidades se modulan por receptores codificados por el gen *ABCC8*. Un canal de potasio bien regulado controla la secreción de insulina acoplado el metabolismo de glucosa de las células β del páncreas a la entrada de calcio⁽⁶⁾.

Tras el estudio genético, las diabetes neonatales las podemos clasificar en diferentes grupos:

- 1) *Diabetes neonatal transitoria con anomalías en 6q246-8*: las alteraciones en este locus dan lugar a DMNT. Suelen desarrollar hiperglucemia severa no cetósica en la primera semana de vida. Alteraciones en este gen se han descrito hasta en dos terceras partes de los estudios genéticos realizados en pacientes con DMNT.
- 2) *Diabetes neonatal con mutaciones en genes de canales de potasio*: es la causa más común de DMNP. Las mutaciones relacionadas con este tipo de diabetes son más heterogéneas. Se han descrito algunas como las de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, siendo esta última la más frecuente. La mutación en este gen, variante encontrada en el estudio de nuestro paciente, se encuentra hasta en el 50% de los casos con formas de DMNP⁽⁸⁾. Sin embargo, las mutaciones del gen *KCNJ11* se han relacionado con las dos formas de DMN aunque la DMNP es mucho más frecuente (hasta 90% de los casos). Este gen codifica la subunidad KIR 6.2 del canal de potasio ATP dependiente de la célula beta pancreática. Todas las alteraciones descritas reducen la sensibilidad del canal al ATP, produciendo su apertura mantenida y una disminución en la secreción de insulina. No existe una clara correlación entre el curso clínico (DMNT o DMNP) y la magnitud de la reducción de sensibilidad a ATP del canal. No obstante, las mutaciones con efecto moderado parecen estar más relacionadas con formas de DMNT^(8,9).
- 3) *Diabetes neonatal con otras mutaciones genéticas*: mutaciones en los genes *INS*, *GCK*, etc.

Las mutaciones genéticas tienen implicaciones en la respuesta terapéutica a los diferentes fármacos. El tratamiento con sulfonilureas en la mayoría de niños con mutaciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* puede ser igual de efectivo que la insulina para el control de la hiperglucemia⁽¹⁰⁾. Sin embargo, un 10% de pacientes con mutación en el gen *KCNJ11* no presentan respuesta terapéutica a las sulfonilureas, precisando terapia con insulina para un adecuado control clínico⁽¹¹⁾.

Así mismo, los continuos avances en la monitorización de la diabetes permiten mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren esta enfermedad. En la actualidad, existen datos suficientes para aseverar que el neonato prematuro es capaz de percibir el dolor. El reconocimiento de la existencia del dolor en el recién nacido y su tratamiento se ha convertido en uno de los principales puntos de buena práctica clínica en las unidades de neonatología. En el caso del paciente descrito, la colocación de un sensor subcutáneo de medición de glucosa plasmática permitió reducir de manera muy significativa el número de punciones capilares diarias, disminuyendo así el estrés y el dolor asociados a este procedimiento.

Para finalizar, es conveniente resaltar que todos los pacientes diagnosticados de DMN en sus primeros seis meses de vida, deben tener realizado un estudio genético molecular para definir el subtipo de esta enfermedad. Dadas las implicaciones clínicas y terapéuticas,

obtener un diagnóstico molecular específico es transcendental para orientar el posible curso de la enfermedad y seleccionar el tratamiento que más beneficie al paciente. Además, el diagnóstico molecular permite el consejo genético y el diagnóstico de posibles familiares afectos⁽¹²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Ruiz L, Ariza-Jiménez AB, De la Cámara-Moraño C. Diabetes mellitus neonatal: dos casos, diferente presentación. *Rev Mex Pediatr*. 2020; 87(6): 232-5.
2. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80(3): 137-46.
3. Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, Denison AM, Sanyoura M, Naylor RN et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2017; 40(10): e147-e8.
4. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol*. 2018; 45(1): 41-59.
5. C Luzziariaga, P Cantero, J Llorca, MJ Martínez-Chamorro, G Pérez de Nanclares. Diabetes neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2001; 54 (Supl 1): 1-8.
6. Gálvez-López AG, Villalobos-Lizardi JC, Aguilera-Cano R, et al. Diabetes neonatal monogénica. *Rev Med MD*. 2018; 9.10(1): 29-34.
7. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJG, Barber JCK, Robinson DO, Shield JPH. Transient neonatal diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 1359-66.
8. Orío Hernández M, de la Serna Martínez M, González Casado I, Lapunzina P, Gracia Bouthellier R. Diabetes mellitus neonatal y mutación del gen *KCNJ11*: presentación de un caso familiar. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 602-4.
9. Girard AJ, Shimomura K, Proks P, Absalom N, Castañón L, Pérez de Nanclares G, et al. Functional analysis of six KIR6.2 (*KCNJ11*) mutations causing neonatal diabetes. *Pflugers Arch*. 2006; 453(3): 323-32.
10. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*. 2006; 355: 467.
11. Babiker T, Vedovato N, Patel K, et al. Successful transfer to sulfonylureas in *KCNJ11* neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia*. 2016; 59: 1162.
12. Gómez-Vida JM, Pérez-Iáñez R. Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2016; 7 (Suppl): 46-51.



Figura 1. Sensor subcutáneo de glucosa.